

# Nuspojave oralnih antikoagulantnih lijekova

## The side effects of new oral anticoagulants

Alma Starčević<sup>1\*</sup>, Nada Vukelić-Damijani<sup>1</sup>, Sanja Balen<sup>1</sup>, Vera Vlahović-Palčevski<sup>2</sup>

**Sažetak.** Novi oralni antikoagulansi, izravni inhibitor trombina (dabigatran eteksilat) i inhibitori faktora Xa (rivaroksaban i apiksaban) pokazali su se jednakovrijedni ili superiorni u odnosu na varfarin u prevenciji ili liječenju venske tromboembolije. Ovaj kratki pregled opisuje mehanizam djelovanja, kliničku primjenu i nuspojave novih oralnih antikoagulanasa. Kao i svi antikoagulansi, novi oralni antikoagulansi imaju povećan rizik za nastanak krvarenja. Za razliku od varfarina, novi oralni antikoagulansi predstavljaju klinički izazov zbog nedostatka specifičnog antidota i testova za mjerenje razine lijeka. Prilikom odabira antikoagulantne terapije liječnik mora primijeniti personalizirani pristup prema svakom pacijentu.

**Ključne riječi:** apiksaban; dabigatran eteksilat; nuspojave; rivaroksaban

**Abstract.** New oral anticoagulants (NOACs), direct thrombin inhibitor (dabigatran etexilat) and factor Xa inhibitors (rivaroxaban and apixaban) both show noninferiority or even superiority to warfarin in the prevention or treatment of venous thromboembolism. This brief review describes the mechanism of action, clinical use and side effects of new oral anticoagulants. Like all other anticoagulant drugs, the NOACs carry an increased risk of bleeding. Unlike warfarin, the NOACs represent a clinical challenge due to the lack of specific antidotes and tests for the measurement of drug levels. When choosing anticoagulant therapy, the physician must apply a personalized approach to each patient.

**Key words:** apixaban; dabigatran etexilat; rivaroxaban; side effects

<sup>1</sup>Klinički zavod za transfuzijsku medicinu, KBC Rijeka, Rijeka

<sup>2</sup>Odjel za kliničku farmakologiju, KBC Rijeka, Rijeka

Primljeno: 30. 11. 2014.

Prihvaćeno: 29. 12. 2014.

**\*Dopisni autor:**

Alma Starčević, dr. med.

Klinički zavod za transfuzijsku medicinu, KBC Rijeka

Krešimirova 42, 51 000 Rijeka,

e-mail: starcevic alma76@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

## UVOD

Više od pola stoljeća antagonisti vitamina K bili su jedini dostupni oralni antikoagulantni lijekovi. U posljednje tri godine u Republici Hrvatskoj odobrena su tri nova peroralna antikoagulantna lijeka i to direktni inhibitor trombina (dabigatran eteksilat) i peroralni direktni inhibitori faktora Xa (apiksaban, rivaroksaban). Prva indikacija za njihovu primjenu je prevencija venskih tromboembolijskih (VTE) događaja u odraslih osoba koje su

Pojava novih oralnih antikoagulanasa predstavlja velik izazov u području medicine. Nakon što je više od pola stoljeća varfarin bio jedini oralni antikoagulan na raspolaganju, sada nam je, otkrićem novih oralnih antikoagulanasa, omogućeno više opcija prilikom izbora antikoagulantne terapije.

podvrgnute elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje totalne endoproteze kuka ili koljena. Druga indikacija je prevencija moždanog udara i sistemске embolije (SE) u odraslih osoba s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom (AF). Posljednja odobrena indikacija je liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE), te sprječavanje recidiva<sup>1-3</sup>.

AF je najčešća aritmija u ljudi te ima značajan utjecaj na morbiditet i mortalitet. Predstavlja značajan čimbenik rizika za nastanak moždanog udara i periferne embolije. Više od šest milijuna

Europljana boluje od AF-a i procjenjuje se da će, kako populacija stari, njezina učestalost rasti barem dva i pol puta u sljedećih 50 godina<sup>4</sup>. AF najviše pridonosi nastanku moždanog udara i tromboembolijskih komplikacija. Njihovo sprječavanje glavni je terapijski cilj u liječenju AF-a. Moždani udar u pacijenata s AF-om ima veći rizik smrtnosti i invalidnosti i rizik za ponovljeni moždani udar nego u onih pacijenata koji nemaju AF. Nadalje, rizik za nastanak moždanog udara u pacijenata s AF-om nije linearan, stoga se središnji dio liječenja AF-a sastoji u prosudbi rizika za nastanak moždanog udara te u primjeni tromboprolifaktičkih lijekova. Najkorišteniji bodovni sustav za procjenu rizika moždanog udara je CHADS2 (engl. *Congestive heart failure, Hypertension, Age > 75, Diabetes mellitus, Stroke*) shema. CHADS2 shema je revidirana u CHA2DS2-VASc (engl. *Congestive heart failure, Hypertension, Age 75 years, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age 65-74 years, Sex category*) shemu koja uključuje više čimbenika rizika za nastanak moždanog udara, a može se koristiti i za pacijente s CHADS2 rezultatom od 0 ili 1 i tako identificirati one pacijente sa zaista niskim rizikom (tablica 1). Pacijentu s  $\geq 2$  boda prema CHADS2 shemi preporučuje se, ako to nije kontraindicirano, kronična terapija oralnim antikoagulantnim lijekovima<sup>4</sup>.

Osim prosudbe rizika za nastup moždanog udara, valja razmotriti i rizik za nastanak velikog krvarenja u pacijenata s AF-om na antikoagulantnoj terapiji. U tu svrhu preporučuje se jednostavan bo-

**Tablica 1.** Bodovni sustav CHADS2/CHA2DS2-VASc za procjenu rizika nastanka moždanog udara u pacijenata s atrijskom fibrilacijom.

Slovo	Rizični čimbenik	CHADS2 bodovi	CHA2DS2-VASc bodovi
C	Kongestivno srčano zatajivanje / disfunkcija lijeve klijetke	1	1
H	Hipertenzija	1	1
A	Dob > 75	1	2
D	<i>Diabetes mellitus</i>	1	1
S	Moždani udar / tranzitorna ishemična ataka / tromboembolija	2	2
V	Vaskularna bolest	-	1
A	Dob 65 – 74	-	1
S	Spol (ženski spol)	-	1
	Maksimalni broj bodova	6	9

\* CHADS2 (engl. *Congestive heart failure, Hypertension, Age > 75, Diabetes mellitus, Stroke*), CHA2DS2-VASc (engl. *Congestive heart failure, Hypertension, Age 75 years, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age 65-74 years, Sex category*)

**Tablica 2.** Bodovni sustav HAS-BLED za procjenu rizika nastanka velikog krvarenja u pacijenata s atrijskom fibrilacijom na antikoagulantnoj terapiji.

Slovo	Klinički čimbenik	Bodovi
<b>H</b>	Hipertenzija	1
<b>A</b>	Poremećena jetrena i bubrežna funkcija	1 ili 2
<b>S</b>	Moždani udar	1
<b>B</b>	Krvarenje	1
<b>L</b>	Labilne vrijednosti INR 1	1
<b>E</b>	Starija dob (npr. dob > 65 godina)	1
<b>D</b>	Lijekovi ili alkohol	1 ili 2
	Maksimalni broj bodova	9

\*HAS-BLED (engl. *Hypertension, Abnormal renal / liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile International Normalized Ratio, Elderly > 65, Drugs / alcohol concomitantly*)

dovni sustav HAS-BLED (engl. *Hypertension, Abnormal renal / liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile International Normalized Ratio, Elderly > 65, Drugs / alcohol concomitantly*). HAS-BLED bodovni sustav je shema procjene osnovnog rizika za nastanak velikog krvarenja (definiranog, kao npr. intrakranijsko krvarenje, odnosno krvarenje koje zahtijeva hospitalizaciju) u pacijenata s AF-om (tablica 2). Maksimalni broj bodova  $\geq 3$  prema navedenom bodovnom sustavu ukazuje na visok rizik za nastanak velikog krvarenja<sup>4</sup>.

#### DABIGATRAN ETEKSILAT

Dabigatran eteksilat je predlijeak koji ne pokazuje nikakvu farmakološku aktivnost. Nakon peroralne primjene brzo se apsorbira i pretvara u dabigatran putem hidrolize katalizirane esterazom u plazmi i jetri. Dabigatran je glavni aktivni sastojak u plazmi i reverzibilan direktan inhibitor trombina. S obzirom na to da trombin (serin proteaza) omogućuje konverziju fibrinogena u fibrin tijekom koagulacijske kaskade, njegova inhibicija sprječava razvoj tromba. Dabigatran također inhibira slobodan trombin, trombin vezan na fibrin i agregaciju trombocita induciranu trombinom. Apsolutna bioraspoloživost dabigatrana je oko 6,5 %. Vršna plazmatska razina dabigatrana je dva sata nakon primjene lijeka. Poluvijek eliminacije je između 12 i 14 sati u osoba s normalnom funkcijom bubrega, i produljuje se pri oštećenoj bubrežnoj funkciji. Izlučuje se uglavnom bubrezima, gdje se oko 80 % lijeka izluči nepromijenjeno urinom<sup>5</sup>. Dabigatran eteksilat je supstrat prijenosnika P-glikoproteina, ne metabolizira se putem cito-

kroma P450 (CYP) i ne utječe na CYP aktivnost<sup>6</sup>. Primjenjuje se s oprezom u stanjima s povećanim rizikom krvarenja. U prospektivnoj, randomiziranoj, multinacionalnoj, multicentričnoj, dvostruko slijepoj studiji paralelnih skupina RE-LY (engl. *The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*) studiji uspoređivao se učinak dviju doza dabigatran eteksilata (110 mg i 150 mg dvaput dnevno) s varfarinom (1, 3 ili 5 mg prilagođena prema međunarodnom normaliziranom omjeru [INR] od 2,0 do 3,0) za prevenciju nastanka moždanog udara u pacijenata s AF-om, umjerenim do visokim rizikom od moždanog udara i SE-a. Primarni cilj bio je odrediti je li dabigatran eteksilat jednakovrijedan varfarinu s obzirom na ishod, odnosno učestalost moždanog udara i/ili SE-a. Uključeno je 18.113 pacijenata s AF-om i rizikom od nastanka moždanog udara, a medijan praćenja iznosio je dvije godine. Studija je pokazala da je doza od 110 mg dabigatran eteksilata 2 puta dnevno bila jednakovrijedna varfarinu u prilagođenoj dozi [INR 2-3] (HR: 0,91; 95 % CI 0,74-1,11,  $p < 0.001$  za neinferiornost;  $p = 0,34$  za superiornost). U skupini pacijenata koji su primali 150 mg dabigatran eteksilata 2 puta dnevno studija je pokazala kako je ova doza superiornija u odnosu na varfarin (HR: 0,66; 95 % CI 0,53 do 0,82;  $p < 0,001$  za superiornost). Kod pacijenata koji su primali 110 mg dabigatran eteksilata 2 puta dnevno opažena je manja stopa velikog krvarenja u usporedbi s varfarinom (HR: 0,80; 95 % CI 0,69 – 0,93;  $p = 0.003$  za superiornost). Nadalje, skupina pacijenata koja je primala 150 mg dabigatran eteksilata 2 puta dnevno imala je sličnu stopu velikog krvarenja u odnosu na skupinu koja

Tablica 3. Nuspojave dabigatran eteksilata u dozi od 110 i 150 mg\*

Učestalost	Primarna prevencija VTE nakon zahvata ugradnje kuka ili koljena (110 mg)		Prevencija MU i SE kod pacijenata s AF-om (110 mg, 150 mg)	Liječenje i prevencija DVT/PE-a (110 mg, 150 mg)
Vrlo često	/		/	/
Često	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ hemoglobin</li> <li>• poremećena jetrena funkcija</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• anemija</li> <li>• epistaksa</li> <li>• gastrointestinalno krvarenje</li> <li>• bol u abdomenu</li> <li>• proljev</li> <li>• dispepsija</li> <li>• mučnina</li> <li>• krvarenje kože</li> <li>• genitourološko krvarenje</li> <li>• hematurija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• epistaksa</li> <li>• gastrointestinalno krvarenje</li> <li>• dispepsija</li> <li>• rektalno krvarenje</li> <li>• krvarenje kože</li> <li>• genitourološko krvarenje</li> <li>• hematurija</li> </ul>
Manje često	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anemija</li> <li>• ↓ hematokrit</li> <li>• preosjetljivost na lijek</li> <li>• hematom</li> <li>• krvarenje iz rane</li> <li>• epistaksa</li> <li>• gastrointestinalno krvarenje</li> <li>• proljev</li> <li>• mučnina</li> <li>• rektalno krvarenje</li> <li>• hemeroidno krvarenje</li> <li>• povraćanje</li> <li>• hiperbilirubinemija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ ALT</li> <li>• ↑ AST</li> <li>• ↑ jetreni enzimi</li> <li>• krvarenje kože</li> <li>• genitourološko krvarenje</li> <li>• hematurija</li> <li>• hemartroza</li> <li>• krvarenje iz traume</li> <li>• postproceduralni hematom</li> <li>• postproceduralni iscjedak</li> <li>• sekrecija iz rane</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ hemoglobin</li> <li>• ↓ trombociti</li> <li>• preosjetljivost na lijek</li> <li>• osip</li> <li>• pruritus</li> <li>• intrakranijalno krvarenje</li> <li>• hematom</li> <li>• krvarenje</li> <li>• hemoptiza</li> <li>• rektalno krvarenje</li> <li>• hemeroidno krvarenje</li> <li>• gastrointestinalni ulkus</li> <li>• gastroezofagitis</li> <li>• GERB</li> <li>• povraćanje</li> <li>• disfagija</li> <li>• poremećena jetrena funkcija</li> <li>• ↑ ALT</li> <li>• ↑ AST</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anemija</li> <li>• preosjetljivost na lijek</li> <li>• osip</li> <li>• pruritus</li> <li>• hematom</li> <li>• krvarenje</li> <li>• hemoptiza</li> <li>• bol u abdomenu</li> <li>• proljev</li> <li>• mučnina</li> <li>• hemeroidno krvarenje</li> <li>• gastrointestinalni ulkus</li> <li>• gastroezofagitis</li> <li>• GERB</li> <li>• povraćanje</li> <li>• poremećena jetrena funkcija</li> <li>• ↑ ALT</li> <li>• ↑ AST</li> <li>• ↑ jetreni enzimi</li> <li>• hemartroza</li> <li>• krvarenje iz traume</li> </ul>
Rijetko	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ trombociti</li> <li>• urtikarija</li> <li>• osip</li> <li>• pruritus</li> <li>• anafilaktička reakcija</li> <li>• angioedem</li> <li>• intrakranijalno krvarenje</li> <li>• krvarenje</li> <li>• hemoptiza</li> <li>• bol u abdomenu</li> <li>• incizije</li> <li>• postproceduralna drenaža</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• postoperativna anemija</li> <li>• dispepsija</li> <li>• disfagija</li> <li>• gastrointestinalni ulkus</li> <li>• gastroezofagitis</li> <li>• GERB</li> <li>• krvarenje na mjestu primjene injekcije</li> <li>• krvavi iscjedak</li> <li>• krvarenje na mjestu uvođenja katetera</li> <li>• krvarenje iz mjesta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ hematokrit</li> <li>• anafilaktička reakcija</li> <li>• angioedem</li> <li>• urtikarija</li> <li>• ↑ jetreni enzimi</li> <li>• hiperbilirubinemija</li> <li>• hemartroza</li> <li>• krvarenje na mjestu primjene injekcije</li> <li>• krvarenje na mjestu uvođenja katetera</li> <li>• krvarenje iz mjesta incizije</li> <li>• krvarenje iz traume</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ trombociti</li> <li>• anafilaktička reakcija</li> <li>• angioedem</li> <li>• urtikarija</li> <li>• intrakranijalno krvarenje</li> <li>• disfagija</li> <li>• krvarenje na mjestu primjene injekcije</li> <li>• krvarenje na mjestu uvođenja katetera</li> <li>• krvarenje iz mjesta incizije</li> </ul>
Vrlo rijetko	/		/	/
Nije poznato	• bronhospazam		• bronhospazam	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ hemoglobin</li> <li>• ↓ hematokrit</li> <li>• bronhospazam</li> </ul>

\*Nuspojave dabigatran eteksilata poredane su u tablici prema učestalosti i klasifikaciji organskih sustava uz sljedeću konvenciju: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10.000$ ) i nije poznato (ne može se utvrditi iz dostupnih podataka).

AF – atrijska fibrilacija, ALT – alanin-aminotransferaza, AST – aspartat-aminotransferaza, DVT – duboka venska tromboza, GERB – gastroezofagelna refluksna bolest, MU – moždani udar, PE – plućna embolija, SE – sistemska embolija, VTE – venska tromboembolija.

je primala varfarin (HR: 0,93; 95 % CI 0,81 – 1,07;  $p = 0,31$  za superiornost). Pacijenti liječeni dabigatran eteksilat 150 mg dva puta dnevno imali su značajno veći rizik od nastanka velikih gastrointestinalnih krvarenja u usporedbi s varfarinom (HR: 1,50; 95 % CI 1,19 – 1,89;  $p < 0,001$ )<sup>7,8</sup>. U randomiziranoj studiji (faza II) RE-ALIGN (engl. *The Randomized, phase II study to Evaluate the sAFety and pharmacokinetics of oraL dabIGatran etexilate in patients after heart valve replacement*) ispitana su 252 pacijenta koja su primala dabigatran eteksilat i varfarin. Pacijenti uključeni u ovu studiju bili su netom podvrgnuti kirurškom zahvatu ugradnje mehaničkog zaliska, kao i pacijenti koji su prošli postupak ugradnje mehaničkog srčanog zaliska prije više od tri mjeseca. Studija je ranije prekinuta zbog povećane učestalosti tromboza (uglavnom moždani udari i simptomatska/asimptomatska tromboza umjetnog zaliska) i povećanja učestalosti krvarenja u postkirurških pacijenata (kod pacijenata u ranom postoperativnom razdoblju 3. dan nakon ugradnje umjetnog srčanog zaliska) u usporedbi s varfarinom. Nakon ovih rezultata izdana je kontraindikacija dabigatran eteksilat kod pacijenata koji imaju umjetne srčane zaliske<sup>9</sup>. Tablica 3. prikazuje nuspojave dabigatran eteksilata.

#### RIVAROKSABAN

Rivaroksaban je selektivni, reverzibilni i izravni inhibitor faktora Xa. Inhibicijom faktora Xa prekida se unutarnji i vanjski put kaskade zgrušavanja krvi, čime se inhibira stvaranje trombina i razvoj tromba. Rivaroksaban ne inhibira trombin (aktivirani faktor II), a nisu uočeni ni učinci na trombocite. Nakon oralne primjene apsorbira se brzo uz maksimalnu koncentraciju dva do četiri sata. Njegova eliminacija iz plazme odvija se s poluvremenom od 5 – 9 sati kod mlađih osoba, a 11 – 13 sati kod starijih. U plazmi je većim dijelom vezan za serumski albumin. Oko 2/3 primijenjene doze metabolički se razgradi, od čega se oko polovine eliminira bubrezima, a druga polovina putem crijeva. Preostala 1/3 primijenjene doze izlučuje se izravno bubrezima u mokraću u obliku nepromijenjene djelatne tvari, pretežno aktivnom bubrežnom sekrecijom<sup>5</sup>. Metabolizira se pomoću citokroma P450 3A4 (CYP3A4), citokroma P450 2J2

(CYP2J2) i mehanizmima neovisnima o CYP-izotipovima. Rivaroksaban je supstrat za P-glikoprotein 1 (P-gp), a istodobno uzimanje potentnih inhibitora ili oba P-gp i CYP3A4, poput ketokonazola i ritonavira je kontraindicirano jer povećava razinu lijeka u plazmi<sup>6</sup>. Tjelesna masa, dob ili spol osobe koja ga uzima ne mijenja bitno farmakodinamiku lijeka. U ROCKET AF (engl. *The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*) dvostruko slijepoj, kontroliranoj studiji uspoređivao se rivaroksaban i varfarin. U ovom ispitivanju uključeno je 14.264 pacijenta s nevalvularnom fibrilacijom atrija, koji su imali povećan rizik za moždani udar te primali ili rivaroksaban u dnevnoj dozi od 20 mg ili varfarin u prilagođenoj dozi (INR 2-3). Praćenje je trajalo prosječno godinu i devet mjeseci. Rezultati studije pokazali su kako je rivaroksaban jednakovrijedan varfarinu u prevenciji nastanka moždanoga udara ili sistemske embolije (HR 0,88; 95 % CI 0,75 – 1,03;  $p < 0,001$  za neinferiornost). Također, istraživanje je pokazalo da je stopa velikog krvarenja bila slična kod rivaroksabana i varfarina (HR 1,04; 95 % CI 0,90 – 1,20;  $p = 0,58$  za superiornost)<sup>11,14</sup>. Tablica 4. prikazuje nuspojave rivaroksabana.

#### APIKSABAN

Apiksaban je selektivni, reverzibilni inhibitor faktora Xa. Inhibira slobodan faktor Xa kojim se sprečava stvaranje trombina i nastanak tromba. Nema izravan učinak na agregaciju trombocita. Nakon oralne primjene apsorbira se brzo uz maksimalnu koncentraciju 3 – 4 sata. Bioraspoloživost apiksabana iznosi oko 50 % bez obzira uzima li se na prazan ili pun želudac. Oko 87 % apiksabana veže se za proteine u plazmi i ima poluvijek eliminacije oko dvanaest sati. Eliminira se putem bubrega oko 27 % i putem stolice 63 %<sup>5,6</sup>. Apiksaban se metabolizira prvenstveno putem citokroma P450 3A4/5 (CYP3A4/5), uz manji doprinos citokroma P450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19 i 2J2. Najvažnija komponenta lijeka u ljudskoj plazmi u kojoj nema aktivnih cirkulirajućih metabolita je nepromijenjeni apiksaban. Apiksaban je supstrat transportnih proteina: P-gp i proteina koji uzrokuju rezistenciju raka dojke na lijekove. U randomiziranoj,

**Tablica 4.** Nuspojave rivaroksabana u dozi od 2,5 mg, 10 mg, 15 mg i 20 mg\*

Učestalost	Rivaroksaban (2,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg)	
Vrlo često	/	
Često	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anemija</li> <li>• omaglica</li> <li>• glavobolja</li> <li>• krvarenje u oku</li> <li>• hipotenzija</li> <li>• hematoma</li> <li>• epistaksa</li> <li>• hemoptiza</li> <li>• krvarenje iz desni</li> <li>• krvarenje u gastrointestinalnom traktu</li> <li>• abdominalni bolovi</li> <li>• dispepsija</li> <li>• mučnina</li> <li>• konstipacija</li> <li>• proljev</li> <li>• povraćanje</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• svrbež</li> <li>• osip</li> <li>• ekhimoza</li> <li>• kožno i potkožno krvarenje</li> <li>• bol u ekstremitetima</li> <li>• krvarenje u urogenitalnom sustavu</li> <li>• oštećena funkcija bubrega</li> <li>• vrućica</li> <li>• periferni edem</li> <li>• smanjenje opće snage i energije</li> <li>• ↑ transaminaze</li> <li>• postproceduralno krvarenje</li> <li>• kontuzija</li> <li>• sekrecija iz rane</li> </ul>
Manje često	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ trombociti</li> <li>• alergijska reakcija</li> <li>• alergijski dermatitis</li> <li>• cerebralno i intrakranijalno krvarenje</li> <li>• sinkopa</li> <li>• tahikardija</li> <li>• suha usta</li> <li>• abnormalna jetrena funkcija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• urtikarija</li> <li>• hemartroza</li> <li>• loše osjećanje</li> <li>• ↑ bilirubin</li> <li>• ↑ AP</li> <li>• ↑ LDH</li> <li>• ↑ lipaza</li> <li>• ↑ amilaza</li> <li>• ↑ GGT</li> </ul>
Rijetko	<ul style="list-style-type: none"> <li>• žutica</li> <li>• krvarenje u mišiće</li> <li>• lokalizirani edem</li> <li>• ↑ konjugirani bilirubin</li> <li>• vaskularna pseudoaneurizma</li> </ul>	
Vrlo rijetko	/	
Nije poznato	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kompartment sindrom kao sekundarna posljedica krvarenja</li> <li>• akutno zatajenje bubrega</li> </ul>	

\* Nuspojave rivaroksabana poredane su u tablici prema učestalosti i klasifikaciji organskih sustava uz sljedeću konvenciju: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10.000$ ) i nije poznato (ne može se utvrditi iz dostupnih podataka).

AP – alkalna fosfataza, GGT – gama-glutamilttransferaza, LDH – laktat dehidrogenaza.

dvostruko slijepoj studiji ARISTOTLE (engl. *In the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*) uspoređivao se apiksaban u dozi od 5 mg dvaput dnevno i varfarin u prilagođenoj dozi (INR 2-3). Uključen je 18.201 pacijent s atrijskom fibrilacijom i najmanje jednim dodatnim faktorom za nastanak moždanog udara. Praćenje je trajalo prosječno godinu i osam mjeseci. Rezultati studije pokazali su kako je apiksaban jednakovrijedan varfarinu u prevenciji moždanog udara (HR: 0,79; 95 % CI 0,66 do 0,95;  $P = < 0,001$ ,  $p = 0,01$  za superiornost). Osim toga istraživanje je pokazalo da

su pacijenti koji su primali apiksaban imali manje velikih krvarenja u odnosu na skupinu koja je primala varfarin (HR: 0,69; 95 % CI 0,60 – 0,80;  $p < 0,001$  za superiornost). Apiksaban se pokazao superioran varfarinu u redukciji nastanka moždanog udara i sistemske embolije (HR: 0,79; 95 % CI 0,66 – 0,95)<sup>12</sup>. Tablica 5 prikazuje nuspojave apiksabana.

#### RASPRAVA

Pojava novih oralnih antikoagulanasa predstavlja velik izazov u području medicine. Nakon što je više od pola stoljeća varfarin bio jedini oralni an-



Tablica 5. Nuspojave apiksabana u dozi od 2,5 mg i 5 mg\*

Učestalost	Prevenција VTE u odraslih pacijenata podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena (2,5 mg)	Prevenција MU i SE u odraslih pacijenata s nevalvularnom fibrilacijom atrijske koji imaju jedan ili više čimbenika rizika (NVAF) (2,5 mg i 5 mg)	Liječenje DVT i PE te prevencija ponavljajućih DVT i PE (2,5 mg i 5 mg)
Vrlo često	/	/	/
Često	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anemija</li> <li>• krvarenje</li> <li>• hematoma</li> <li>• mučnina</li> <li>• kontuzija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• krvarenje u oku</li> <li>• krvarenje</li> <li>• hematoma</li> <li>• epistaksa</li> <li>• krvarenje u probavnom sustavu</li> <li>• rektalno krvarenje</li> <li>• krvarenje iz gingive</li> <li>• hematurija</li> <li>• kontuzija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• krvarenje</li> <li>• hematoma</li> <li>• epistaksa</li> <li>• krvarenje u probavnom sustavu</li> <li>• rektalno krvarenje</li> <li>• krvarenje iz gingive</li> <li>• hematurija</li> <li>• kontuzija</li> </ul>
Manje često	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ trombociti</li> <li>• hipotenzija</li> <li>• epistaksa</li> <li>• krvarenje u probavnom sustavu</li> <li>• hematohezijska</li> <li>• ↑ transaminaze</li> <li>• ↑ AST</li> <li>• ↑ GGT</li> <li>• odstupanje od normalnih vrijednosti testova jetrene funkcije</li> <li>• ↑ AP</li> <li>• ↑ bilirubina u krvi</li> <li>• hematurija</li> <li>• krvarenje nakon kirurških zahvata</li> <li>• sekrecija iz rane</li> <li>• krvarenje na mjestu reza</li> <li>• krvarenje tijekom kirurškog zahvata</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• preosjetljivost</li> <li>• alergijski edem</li> <li>• anafilaksija</li> <li>• krvarenje u mozgu</li> <li>• intraabdominalno krvarenje</li> <li>• hemoptiza</li> <li>• hemeroidno krvarenje</li> <li>• krvarenje u ustima</li> <li>• hematohezijska</li> <li>• kožni osip</li> <li>• abnormalno vaginalno krvarenje</li> <li>• urogenitalno krvarenje</li> <li>• krvarenje na mjestu primjene</li> <li>• pozitivno okultno krvarenje</li> <li>• traumatsko krvarenje</li> <li>• postproceduralno krvarenje</li> <li>• krvarenje na mjestu reza</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• krvarenje u oku</li> <li>• hemoptiza</li> <li>• hematohezijska</li> <li>• abnormalno vaginalno krvarenje</li> <li>• urogenitalno krvarenje</li> <li>• pozitivno okultno krvarenje</li> <li>• traumatsko krvarenje</li> <li>• postproceduralno krvarenje</li> <li>• krvarenje na mjestu reza</li> </ul>
Rijetko	<ul style="list-style-type: none"> <li>• preosjetljivost</li> <li>• alergijski edem</li> <li>• anafilaksija</li> <li>• krvarenje u oku</li> <li>• hemoptiza</li> <li>• rektalno krvarenje</li> <li>• krvarenje iz gingive</li> <li>• krvarenje u mišić</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• krvarenje u dišnom sustavu</li> <li>• retroperitonealno krvarenje</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• krvarenje u mozgu</li> <li>• krvarenje u dišnom sustavu</li> </ul>
Vrlo rijetko	/	/	/
Nije poznato	/	/	/

\* Nuspojave apiksabana poredane su u tablici prema učestalosti i klasifikaciji organskih sustava uz sljedeću konvenciju: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1.000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10.000$  i  $< 1/1.000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10.000$ ) i nije poznato (ne može se utvrditi iz dostupnih podataka).

AP – alkalna fosfataza, AST – aspartat-aminotransferaza, GGT – gama-glutamilttransferaza, DVT – duboka venska tromboza, NVAF – nevalvularna atrijska fibrilacija, MU – moždani udar, PE – plućna embolija, SE – sistemska embolija, VTE – venska tromboembolija.

tikoagulans na raspolaganju, sada nam je, otkrićem novih oralnih antikoagulanasa, omogućeno više opcija prilikom izbora antikoagulantne terapije. Komplikacija koja najviše zabrinjava kliničare je rizik od intrakranijalnog krvarenja. U skupini pacijenata koji su primali 110 mg dabigatran eteksilata opažena je manja stopa intrakranijalnog krvarenja u usporedbi s varfarinom (HR 0,40; 95 % CI 0,27 – 0,60;  $p < 0,001$ )<sup>8</sup>. Također, u pacije-

nata koji su primali dozu od 150 mg dabigatran eteksilata opažena je manja stopa intrakranijalnog krvarenja u odnosu na varfarin (HR 0,40; 95 % CI 0,27 – 0,60;  $p < 0,001$ )<sup>8</sup>. Važno je napomenuti da su obje doze dabigatran eteksilata (110 mg 0,12 %; 150 mg 0,10 %) povezane s nižom učestalošću hemoragijskog moždanog udara u odnosu na varfarin (0,38 %)<sup>8</sup>. Stope intrakranijalnog krvarenja bile su značajno niže u skupini

pacijenata koji su su uzimali rivaroksaban u odnosu na varfarin (0,8 % nasuprot 1,2 %; HR 0,67; 95 % CI 0,47 – 0,93;  $p = 0,02$ )<sup>11</sup>. Istraživanje ARISTOTLE je pokazalo da su pacijenti koji su uzimali apixaban (0,33 %) imali manje intrakranijalnih krvarenja u odnosu na varfarin (0,80 %). Nadalje, skupina pacijenata koja je uzimala apixaban imala je nižu stopu hemoragijskog moždanog udara u usporedbi s varfarinom (HR 0,51; 95 % CI 0,35 – 0,75;  $p < 0,001$ )<sup>12</sup>. Iz navedenog zaključujemo da direktni oralni antikoagulantni lijekovi

Posljednja istraživanja pokazuju kako prilikom odabira antikoagulantne terapije liječnik mora primijeniti maksimalno personalizirani pristup prema svakom pojedinom pacijentu i temeljem takve procjene propisati najbolju moguću terapiju.

vi imaju manji rizik od intrakranijalnog krvarenja u odnosu na varfarin. Prilikom izbora novih oralnih antikoagulanata bitno je znati anamnestičke podatke svakog pacijenta kako bi se mogao izabrati najbolji antikoagulans.

Na primjer, za pacijente s dispepsijom ili drugim gastrointestinalnim simptomom bolji izbor je primjena rivaroksabana i apiksabana nego dabigatran eteksilata koji uzrokuje dispepsiju. U 11,8 % pacijenata koji su primali dabigatran eteksilat u dozi od 110 mg i 11,3 % pacijenata koji su primali dabigatran eteksilat u dozi od 150 mg češće je zabilježena dispepsija negoli u pacijenata koji su primali varfarin (5,8 %) <sup>7</sup>.

Istraživanje RE-LY pokazalo je da su pacijenti koji su primali dabigatran eteksilat u dozi od 110 mg (2,2 %) i 150 mg (2,1 %) imali češće nuspojave u vidu gastrointestinalnih smetnji u odnosu na varfarin (0,6 %) <sup>7</sup>. Gastrointestinalna krvarenja češća su u pacijenata na dabigatran eteksilatu (1,0 % u dozi od 110 mg, 1,3 % u dozi od 150 mg), u usporedbi s varfarinom (0,9 %) <sup>7</sup>. Također, 3,2 % pacijenata koji su primali rivaroksaban pokazali su znatno češća gastrointestinalna krvarenja u usporedbi s varfarinom (2,2 %) <sup>11</sup>. U ROCKET ispitivanjima zabilježene su i nuspojave u vidu krvarenja iz sluznica (npr. epistaksa, krvarenje desni, genitourinarno krvarenje) i anemije kod pacijenata koji su dugotrajno uzimali riva-

roksaban u usporedbi s pacijentima koji su liječeni varfarinom. U ispitivanjima apiksabana u odnosu na varfarin učestalost gastrointestinalnog krvarenja pri primjeni apiksabana iznosila je 0,76 % na godinu, za razliku od varfarina gdje je iznosila 0,86 % <sup>12</sup>. No učestalost krvarenja kod varfarina bila je gotovo podjednaka u RELY (3,36 %), ROCKET AF (3,4 %) i ARISTOTLE (3,09 %) studijama sa sličnim ishodima <sup>7,11,12</sup>. Kod pacijenata koji u svojoj povijesti bolesti imaju gastrointestinalno krvarenje, bolji je izbor primjena apiksabana ili varfarina jer će potencijalno imati najmanju stopu krvarenja. Varfarin ostaje standard za pacijente s umjetnim srčanim zaliscima. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) službeno je objavila da je dobila dva izvješća o krvarenju (postoperativno krvarenje i petehije) povezana s korištenjem novih oralnih antikoagulanasa, te najavila da će pratiti sigurnost primjene ovih lijekova <sup>16</sup>.

#### ZAKLJUČAK

Novi oralni antikoagulansi pokazali su se jednako vrijedni ili superiorni u odnosu na varfarin u prevenciji i liječenju venske tromboembolije. Prednost varfarina je u velikom kliničkom iskustvu, cjenovno je prihvatljiv, a za slučaj bilo kakvog krvarenja može se primijeniti antidot. Učinak lijeka može se laboratorijskim testom lako provjeriti. Nedostatak varfarina je interakcija s drugim lijekovima i s nekom hranom, osobito namirnicama bogatim vitaminom K, što rezultira promjenama vrijednosti internacionalnog normaliziranog omjera (INR). Zbog točno definirane i relativno uske terapijske širine potrebno je stalno laboratorijsko praćenje i korigiranje doze lijeka. Novi oralni antikoagulansi nemaju prilagodbu doze, što im je prednost, nije ih potrebno laboratorijski nadzirati, ali im je nedostatak cijena, nedostatak antidota i prekratko kliničko iskustvo, pogotovo u slučajevima krvarenja. Posljednja istraživanja pokazuju kako prilikom odabira antikoagulantne terapije liječnik mora primijeniti maksimalno personalizirani pristup prema svakom pojedinom pacijentu i temeljem takve procjene propisati najbolju moguću terapiju <sup>5</sup>.

**Izjava o sukobu interesa:** Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.



## LITERATURA

1. Eikelboom JW, Weitz JI. A replacement for warfarin: the search continues. *Circulation* 2007;116:131-3.
2. Gonsalves WI, Gupta V, Patnaik MM. Management of Bleeding Complications in Patients on New Oral Anticoagulants. *J Hematol Transfus* 2014;2:1015.
3. Menezes AR, Lavie CJ, DiNicolantonio JJ, O'Keefe J, Morin DP, Khatib S et al. Atrial Fibrillation in the 21st Century: A Current Understanding of Risk Factors and Primary Prevention Strategies. *Mayo Clin Proc* 2013;88:394-409.
4. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S et al. Guidelines for management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010;12:1360-420.
5. Weitz JI, Gross PL. New oral anticoagulants: which one should my patient use? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:536-40.
6. Levy JH, Faraoni D, Spring JL, Douketis JD, Samama CM. Managing new oral anticoagulants in the perioperative and intensive care unit setting. *Anesthesiology* 2013;118:1466-74.
7. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
8. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial *Circulation* 2011;123:2363-72.
9. Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ, Friedman J, Granger CB, Hartter S et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: The Randomized, phase II study to Evaluate the sAfty and pharmacokinetics of orAL dabiGatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). *Am Heart J* 2012;163:931-7.
10. Mangiafico RA, Mangiafico M. Emerging anticoagulant therapies for atrial fibrillation: new options, new challenges. *Curr Med Chem* 2012;19:4688-98.
11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
12. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
13. Eikelboom JW, Weitz JI. New anticoagulants. *Circulation* 2010;121:1523-32.
14. Gallus A. New oral anticoagulants – clinical applications. *Aust Prescr* 2010;33:42-7.
15. Tripodi A. The laboratory and the new oral anticoagulants. *Clin Chem* 2013;59:353-62.
16. Pismo zdravstvenim djelatnicima o važnosti pažljive primjene lijekova Eliquis (apiksaban), Pradaxa (dabigatran eteksilat) i Xarelto (rivaroksaban) [Internet]. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) c2007-14 [cited 2014 Oct 6]. Available from: <http://www.almp.hr/?ln=hr&w=novosti&d=2013&id=907&p=15>